

Express Mail No. EL 961107 929US

Inventor: Akito ICHIDA

Title: Process for Preparing
3-chloro-5-nitrotoluene

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 月 2 8 日
Date of Application:

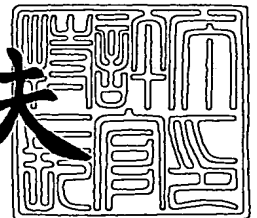
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 1 8 2 9 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 1 8 2 9 9]

出 願 人 ダイセル化学工業株式会社
Applicant(s):

2 0 0 3 年 9 月 1 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 7 6 0 0 6

【書類名】 特許願

【整理番号】 102DK106

【提出日】 平成15年 1月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C265/12

【発明者】

 【住所又は居所】 青森県青森市本町 5 - 8 - 5

 【氏名】 市田 昭人

【特許出願人】

 【識別番号】 000002901

 【氏名又は名称】 ダイセル化学工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100087642

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 古谷 聡

 【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

 【識別番号】 100076680

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

 【識別番号】 100091845

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

 【識別番号】 100098408

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】**【予納台帳番号】** 200747**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 要約書 1**【プルーフの要否】** 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】 3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法****【特許請求の範囲】**

【請求項1】 2-メチル-4-ニトロアニリンとクロル化剤を中性条件下で反応させ、2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリンを得た後、脱アミノ化反応により、3-クロロ-5-ニトロトルエンを得ることを特徴とする3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法。

【請求項2】 2-メチル-4-ニトロアニリンとクロル化剤との反応を酸又は塩基を含まない溶媒中で行う、請求項1記載の3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法。

【請求項3】 クロル化剤がt-ブチルハイポクロライトである、請求項1又は2記載の3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法。

【請求項4】 脱アミノ化反応が、反応系の温度を室温～0℃の範囲内に調整した状態で亜硝酸ナトリウムを添加し、反応系温度の上昇及び下降を経た後に、更に反応系を40～50℃の温度範囲に保持する反応である、請求項1～3のいずれかに記載の3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法。

【請求項5】 請求項1～4のいずれかに記載の合成方法により得られた3-クロロ-5-ニトロトルエンを還元した後、トリホスゲンを作用させることを特徴とする、3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、温和な反応条件が適用できる、3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法、及び3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成方法に関する。

【0002】**【従来技術】**

多糖と反応して高い分割能力を与えるイソシアネートの合成法としては、下記の先行技術に開示された方法が知られている。

【0003】**【特許文献1】**

特開平8-231489号公報

【非特許文献1】

J. Med. Chem., 43, 4726-4737 (2000)

【0004】

特開平8-231489号公報には、塩酸中、塩化カリウムを用いる合成法が開示されている。この方法は、強酸を用いること、反応液の中和により生成する塩の処理が必要となる点で改善の余地がある。

【0005】

J. Med. Chem.には、4-メチル-2-ニトロアニリンに、N-クロロコハク酸イミドを作用させる方法が開示されている。この方法では、副生するコハク酸イミドと目的塩化物とを分離するため、カラムクロマトグラフィー法による精製が必要となり、大量合成には不向きである。

【0006】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、強酸及び強塩基を使用せず、温和条件下で、イソシアナート前駆体を得る3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法、及び光学分割剤の製造に有用な3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成方法を提供することを課題とする。

【0007】**【課題を解決するための手段】**

本発明は、課題の解決手段として、2-メチル-4-ニトロアニリンとクロル化剤を中性条件下で反応させ、2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリンを得た後、脱アミノ化反応により、3-クロロ-5-ニトロトルエンを得ることを特徴とする3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法を提供する。

【0008】

また本発明は、他の課題の解決手段として、請求項1～4のいずれかに記載の合成方法により得られた3-クロロ-5-ニトロトルエンを還元した後、トリホ

スゲンを作用させることを特徴とする、3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成方法を提供する。

【0009】

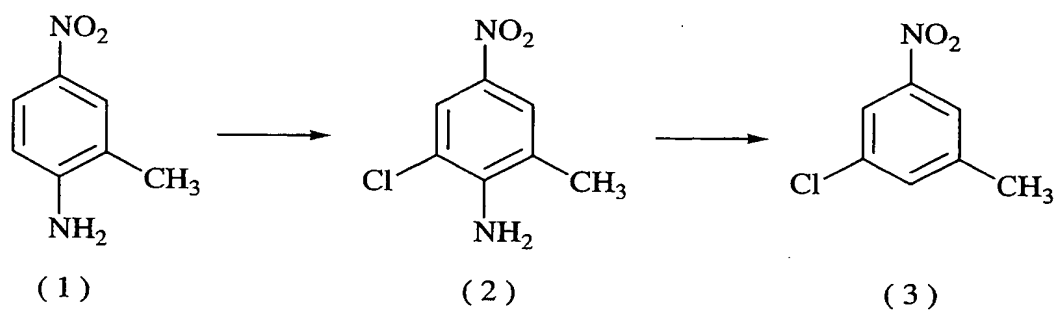
【発明の実施の形態】

本発明の3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法を、次に示す反応式1により説明する。

【0010】

【化1】

反応式1



【0011】

まず、2-メチル-4-ニトロアニリン〔反応式1中の(1)〕とクロル化剤を、中性条件下で反応させ、2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリン〔反応式2中の(2)〕を得る。

【0012】

反応は、酸又は塩基を含まない溶媒中、室温で行う。溶媒は、2-メチル-4-ニトロアニリンとクロル化剤の両方を溶解できるものであれば特に制限されず、トルエン、ベンゼン、酢酸等を挙げることができる。

【0013】

クロル化剤としては、t-ブチルハイポクロライト、N-クロロコハク酸イミド等を挙げることができる。

【0014】

次工程の反応に移行する前、濾過等により、反応生成物である2-クロロ-4

ーニトロ-6-メチルアニリンを分離し、必要に応じて洗浄乾燥等の処理をする。

【0015】

次に、脱アミノ化反応により、2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリンから、3-クロロ-5-ニトロトルエン〔反応式1中の(3)〕を得る。

【0016】

脱アミノ化反応は、2-クロロ-4-ニトロ-5-メチルアニリンを溶解できるエタノール、メタノール等の溶媒中で行うが、次のとおり、複数段階に分けて、反応系の温度管理をすることが望ましい。

【0017】

第1段階では、反応系の温度を室温～0℃（好ましくは5～10℃）の範囲内に調整した状態で、亜硝酸ナトリウム（好ましくはモル比で1～2倍当量の亜硝酸ナトリウム水溶液）を添加する。

【0018】

第2段階では、反応系を室温下に放置して（望ましくは攪拌して）、反応熱により、反応系温度が45℃前後まで上昇し、その後40℃以下まで下降したことを確認した後、発泡がなくなるまで反応系を40～50℃の温度範囲に保持しつつ、攪拌する。

【0019】

第3段階では、室温まで冷却した後、濾過等により、反応生成物を分離する。

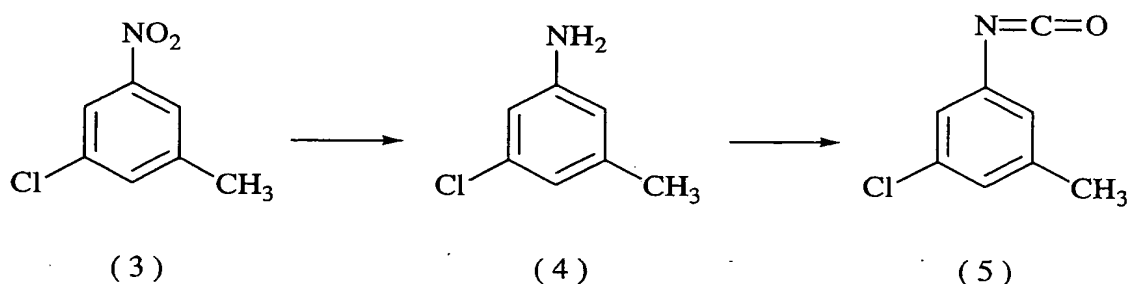
【0020】

次に、本発明の3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成方法を、次に示す反応式2により説明する。

【0021】

【化 2】

反応式 2



【0022】

まず、3-クロロ-5-ニトロトルエン〔反応式2中の(3)〕をエタノール等の溶媒に溶解させた後、冷却下、塩化錫、ラネーニッケル等の還元剤（水素化剤）を作用させ、3-クロロ-5-メチルアニリン〔反応式2中の(4)〕を得る。

【0023】

次に、トリホスゲンをトルエン等の溶媒に溶解させた後、3-クロロ-5-メチルアニリン及びトリエチルアミンのトルエン溶液を室温下で添加反応させ、3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネート〔反応式2中の(5)〕を得る。

【0024】

本発明の合成方法を適用して得られる3-クロロ-5-ニトロトルエンは、3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの前駆体となるものであり、3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートは、光学分割剤として適用する公知の多糖誘導体を得るために使用できる。

【0025】

【実施例】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0026】

実施例1（3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成）

① 2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリンの合成

1 Lの4つ口フラスコ中で、2-メチル-4-ニトロアニリン（56.0g, 0.368

mol) をトルエン (430ml) に懸濁し、氷水で冷却下、攪拌しながら、*t*-ブチルハイポクロライト (46.0g, 0.423mol) を滴下した。室温で3時間攪拌した後、固形物を濾過し、50%含水エタノールで洗浄した (200ml×3回)。その後、40℃で減圧乾燥して、黄色固体 55.33g (収率80%) を得た。この黄色固体は、精製することなく、次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$, 500MHz, in CDCl_3 (δ)

8.12 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)

7.92 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)

4.73 (bs, 2H)

2.27 (s, 3H)

② 3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成

2Lの4つ口フラスコ中で、2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリン (55.0g, 0.295mol) とエタノール (500ml) を混合し、反応系を室温以下に保持した状態で濃硫酸 (120ml) を滴下した。次に、反応系を5~10℃に保持した状態で、亜硝酸ナトリウム水溶液 (26.44g, 0.381mol/40ml) を40分かけて滴下した。

【0027】

その後、室温下で攪拌を行い、反応熱により、反応系の温度が45℃まで上昇し、次いで40℃以下まで下降したことを確認した後、40~45℃の温度に保持した状態で、発泡が停止するまで攪拌した。

【0028】

室温まで冷却後、反応混合物を氷水 (2500ml) 中に注ぎ入れ、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥し、黄色固体 45.95g (収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$, 500MHz, in CDCl_3 (δ)

8.03 (bs, 1H)

7.94 (bs, 1H)

7.50 (bs, 1H)

2.46 (s, 3H)

実施例 2 (3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成)

① 3-クロロ-5-メチルアニリンの合成

2 L の 4 つ口フラスコ中で、3-クロロ-5-ニトロトルエン (45g、0.241mol) とエタノール (500ml) を混合し、4℃付近まで冷却した。次に、反応系を 10℃以下に保持した状態で、塩化錫・一水和物 (217.67g、0.965mol) のエタノール (200ml) 溶液を 2 時間かけて滴下した。

【0029】

その後、室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (2500ml) に注ぎ入れた。水酸化ナトリウムで中和後、セライトを充填したヌッチェを用いて濾過した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液から酢酸エチルで目的物を抽出した。

【0030】

その後、抽出液と洗浄液とを合わせて、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、減圧蒸留により、黄色液体 28.0 g (収率 80%) を得た。

【0031】

B.p. : 85 ~ 92℃ / 0.4 kPa 以下 (3 Torr 以下)

$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, in CDCl_3 (δ)

6.56 (bs, 1H)

6.48 (dd, J1, J2 = 1.3 Hz, 1H)

6.36 (bs, 1H)

3.64 (bs, 2H)

2.22 (s, 3H)

② 3-クロロ-5-メチルフェニルイソシアネートの合成

1 L のフラスコで、トリホスゲン (17.01g、0.0573mol) をトルエン (200ml) に溶解させた後、3-クロロ-5-メチルアニリン (21.9g、0.155mol) 及びトリエチルアミン (36.0ml) のトルエン (150ml) 溶液を 30 分かけて室温で滴下した。

【0032】

その後、70℃で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。析出したトリエチルアミンの塩酸塩を濾過して除き、濾液を濃縮後、減圧蒸留にて、無色液体 16.

8 7 g (収率 6 5 %) を得た。

【 0 0 3 3 】

B. p. : 7 2 ~ 7 4 °C / 0.53 ~ 0.66 k P a (4 ~ 5 Torr)

¹ H - NMR, 500 M H z, in C D C l ₃ (δ)

7 . 0 0 (b s , 1 H)

6 . 9 0 (b s , 1 H)

6 . 8 0 (b s , 1 H)

2 . 3 1 (s , 3 H)

【 0 0 3 4 】

【 発明の効果 】

本発明の合成方法は、温和な反応条件により合成することができ、大量合成法としても適している。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 温和な反応条件による、3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法の提供。

【解決手段】 2-メチル-4-ニトロアニリンとt-ブチルハイポクロライト等のクロル化剤を中性条件下で反応させ、2-クロロ-4-ニトロ-6-メチルアニリンを得た後、脱アミノ化反応により、3-クロロ-5-ニトロトルエンを得ることを特徴とする3-クロロ-5-ニトロトルエンの合成方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 1 8 2 9 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 0 1]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府堺市鉄砲町 1 番地

氏 名

ダイセル化学工業株式会社